

(5)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 g

A 61 k

AT

DEUTSCHES PATENTAMT



(2)

Deutsche Kl.: 12 p, 14  
30 h, 2/36

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

# Offenlegungsschrift 1 914 456

Aktenzeichen: P 19 14 456.0

Anmeldetag: 21. März 1969Offenlegungstag: 16. Juni 1971

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 22. März 1968

(33)

Land: Frankreich

(31)

Aktenzeichen: 144905

(64)

Bezeichnung: Papaveringlyoxylat, seine Herstellung und Verwendung

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Laboratoire Houde, Paris

Vertreter: Kreisler, Andreas von, Dr.-Ing.; Schönwald, Karl, Dr.-Ing.;  
Meyer, Theodor, Dr.-Ing.; Fues, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
Kreisler, Alek von, Dipl.-Chem.; Keller, Carola, Dipl.-Chem.;  
Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing.; Patentanwälte, 5000 Köln

(72)

Als Erfinder benannt: Fournau, Jean-Pierre; Delourme, Jean Maurice Rene Alfred,  
Dr. pharm.; Paris

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —  
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 1914456

1914456

PATENTANWÄLTE

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD  
DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER  
DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÖPSCH

KÖLN I, DEICHMANNHAUS

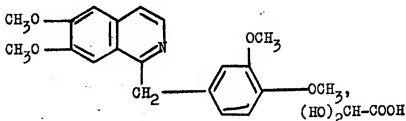
Köln, den 18.3.1969  
Ke/Ax/Hz

Laboratoire Houde,  
15, Rue Olivier Métra, 75 Paris (Frankreich).

Papaveringlyoxylat, seine Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Salz von Glyoxylsäure und Papaverin, das sehr wertvolle therapeutische Eigenschaften als Spasmolytikum, Vasodilatator und Sauerstoffversorger der Zellen hat, wodurch es besonders wertvoll für die Behandlung von Störungen des arteriellen und venösen Kreislaufs und in allen Fällen ist, in denen die Stoffwechselprozesse der Oxydoreduktion in den Geweben gestört sind.

Das neue Salz gemäß der Erfindung, Papaveringlyoxylat, hat die Formel



Es hat ein Molekulargewicht von 431,4,  $(C_{22}H_{25}NO_8)_x$ . Es ist in Wasser sehr leicht löslich (eine sehr vorteilhafte Eigenschaft insbesondere gegenüber dem Papaverinhydrochlorid, das in Wasser schwer löslich ist), in Chloroform löslich, in Äthanol sehr wenig löslich und in Äther unlöslich. Eine 10%ige wässrige Lösung hat einen  $p_H$ -Wert von 5,3.

Durch Zusatz von Ammoniak zur wässrigen Lösung wird die Papaverinbase ausgefällt. Papaveringlyoxylat löst sich heiß in Äthanol, aber durch Abkühlung kristallisiert die Papaverinbase. Die wässrige Lösung zeigt die für Glyoxylsäure charakteristischen Reaktionen.

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung von Papaveringlyoxylat nach einem Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Glyoxylsäure (vorteilhaft das Monohydrat) und Papaverin in äquimolaren Mengen reagieren läßt. Die Reaktion wird in einem organischen Verdünnungsmittel, das gegenüber den Reaktionsteilnehmern und dem Reaktionsprodukt inert ist, z.B. in einem Keton wie Aceton oder in einem anderen nicht polaren Lösungsmittel, durchgeführt.

Die Reaktion wird normalerweise bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Nach der Auflösung des Papaverins im Reaktionsmedium wird eingeeengt und das gebildete Papaveringlyoxylat kristallisiert.

#### Beispiel

Zu einer Suspension von 6,78 g (0,02 Mol) Papaverinbase in 70 ml Aceton gibt man schnell eine Lösung von 1,84 g (0,02 Mol) Glyoxylsäuremonohydrat in 20 ml Aceton. Man rührt, wobei das Papaverin sich vollständig löst. Anschließend gibt man 1 ml Wasser zu, engt unter vermindertem Druck bei niedriger Temperatur auf ein Volumen von etwa 25 ml ein, kühlt, löst die Kristallisation durch Reiben aus und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Man nutsch ab, wäscht mehrmals mit einigen Milliliter (insgesamt 12 ml) eingekühltem Aceton und trocknet an der Luft bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält auf diese Weise 6,65 g (Ausbeute 77,5%) Papaveringlyoxylat in Form eines weißen, lichtempfindlichen mikrokristallinen Pulvers vom Schmelzpunkt 130°C (Zers.).

Nachstehend werden als Beispiele einige Ergebnisse von toxikologischen und pharmakologischen Versuchen genannt, die mit Papaveringlyoxylat vorgenommen wurden.

I. Akute Toxizität

LD<sub>50</sub> bei der Maus: i.v. 60 mg/kg  
 i.p. 200 mg/kg  
 oral 450 mg/kg

- 5 Die LD<sub>50</sub> von Papaverinhydrochlorid beträgt 125 mg/kg intraperitoneal. Papaveringlyoxylat ist somit weniger giftig als das Hydrochlorid (200 mg Glyoxylat entsprechen 175 ml Hydrochlorid).

10 II. Spasmolytische Wirkungen (isoliertes Ileum vom Meerschweinchen)

1) Inhibierung der durch Bariumchlorid hervorgerufenen Kontraktionen mit äquimolaren Konzentrationen von Papaverinhydrochlorid und Papaveringlyoxylat:

	<u>Konzentrationen</u>	<u>Hemmung, %</u>	
	(ausgedrückt als Papaverinhydrochlorid)	Papaverinhydrochlorid	Papaveringlyoxylat
15	5 x 10 <sup>-6</sup>	16	25
		25	
	8 x 10 <sup>-6</sup>	20	34
20		42	60
		40	55
	9 x 10 <sup>-6</sup>	58	58
		65	85
	10 <sup>-5</sup>	68	72
25		75	86
		62	
	2 x 10 <sup>-5</sup>	90	95
		91	90

- 30 Die vorstehenden Werte zeigen, daß Papaveringlyoxylat wenigstens die gleiche muskulotrope spasmolytische Wirkung hat wie das Hydrochlorid. Es erweist sich selbst bei den geringen Konzentrationen (8 x 10<sup>-6</sup> bis 10<sup>-5</sup>) als überlegen.

2) Hemmung der durch Histamin hervorgerufenen Kontraktionen:

	<u>Konzentrationen</u>	<u>Hemmung, %</u>	
	(ausgedrückt als Papaverinhydrochlorid)	Papaverin- hydrochlorid	Papaverin- glyoxylat
5	$0,8 \times 10^{-6}$	24	27
		46	46
	$4,3 \times 10^{-6}$		26
		60	92
		70	92
10		43	70
		63	89
		75	95
		90	95
		85	90
15	Durchschnitt	<u>67</u>	<u>76</u>
		69,1	87,5

Die spasmolytische Wirkung von Papaveringlyoxylat gegenüber Histamin ist derjenigen des Hydrochlorids bei einer Konzentration von  $0,8 \times 10^{-6}$  leicht überlegen und bei einer Konzentration von  $4,3 \times 10^{-6}$  deutlich überlegen.

- 20 3) Hemmung der mit Acetylcholin hervorgerufenen Kontraktionen:

	<u>Konzentrationen</u>	<u>Hemmung, %</u>	
	(ausgedrückt als Papaverinhydrochlorid)	Papaverin- hydrochlorid	Papaverin- glyoxylat
25	$0,8 \times 10^{-6}$	22	57
		22	57
	$1,7 \times 10^{-6}$	41	76
	$4,3 \times 10^{-6}$	62	96
30		80	92
		74	95
		74	97
		77	97

- 35 Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich, daß Papaveringlyoxylat eine ganz erheblich stärkere neurotrope spasmolytische Wirkung hat als Papaverinhydrochlorid, während

Glyoxylsäure oder ihre Alkalisalze als solche keine spasmodische Wirkung haben.

### III. Wirkungen auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels beim Kaninchen

- 5 Nach intravenöser Injektion von 2 oder 5 mg Papaverinhydrochlorid/kg wird eine vorübergehende Verringerung der Kontraktionskraft und anschließend eine mäßige positive inotrope Wirkung festgestellt. Nach Injektion von Papaveringlyoxylat in äquimolaren Dosen ist die Abnahme der Kon-
- 10 traktionskraft viel geringer und die ihr folgende Steigerung viel intensiver als nach der Injektion des Hydrochlorids.

### IV. Schutzwirkungen gegen Anoxie

- Gemessen werden die mittleren Überlebenszeiten von Mäusen, die in Gruppen zu je 10 in einen Exsiccator, an den Vakuum angelegt wird, gegeben werden. Bestimmt wird die prozentuale Zunahme der Überlebensdauer nach intraperitonealer Verabfolgung der Verbindungen in äquimolaren Dosen. Papaveringlyoxylat wurde bei diesem Test mit Kaliumglyoxylat
- 20 und Diisopropylaminyloxylat verglichen.

	Überlebens- dauer, Sek.	Zunahme, %
Vergleichstiere	119,3	
Kaliumglyoxylat, 50 mg/kg i.p.	128,2	7,5
25 Papaveringlyoxylat, 50 mg/kg i.p.	158,7	33
Vergleichstiere	137,7	
Diisopropylaminyloxylat, 50 mg/kg i.p.	79,5	Verkür- zung -42,3%
30 Papaveringlyoxylat, 50 mg/kg i.p.	151,4	+10

- Die Schutzwirkungen von Papaveringlyoxylat gegen globale Anoxie bei der Maus sind viel stärker als bei Kaliumglyoxylat. Bei diesem Test sensibilisiert das Diisopropylaminyloxylat die Mäuse gegenüber Anoxie anstatt sie zu schützen.
- 35

Die Erfindung umfaßt ferner Arzneimittelzubereitungen, die als Wirkstoff Papaveringlyoxylat und einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger- oder Hilfsstoff enthalten.

- Die Verbindung gemäß der Erfindung kann oral, parenteral oder rektal verabfolgt werden. Der Wirkstoff ist in Träger- oder Hilfsstoffe eingearbeitet, die diesen Applikationen entsprechen. Die Arzneimittel haben insbesondere die Form von Kapseln, Tabletten, Injektionslösungen, Suppositorien usw. Jede Einheitsdosis enthält vorteilhaft 25 bis 250 mg Wirkstoff.

Als Beispiel wird nachstehend die Zusammensetzung von Arzneimittelzubereitungen gemäß der Erfindung genannt:

#### Kapseln

- |    |  |                                     |
|----|--|-------------------------------------|
|    | Papaveringlyoxylat                       | 115 mg                              |
| 15 | Hilfsstoff: Talkum und Magnesiumstearat: | erforderliche Menge für eine Kapsel |

#### Tabletten

- |    |   |  |
|----|---|--|
|    | Papaveringlyoxylat                                | 115 mg   |
| 20 | Hilfsstoff: Lactose, Talkum und Magnesiumstearat: | erforderliche Menge für 1 fertige Tablette von etwa 0,25 g |

#### Injektionslösung

- |    |                                    |  |
|----|------------------------------------|--|
|    | Papaveringlyoxylat                 | 50 mg  |
|    | Natriumchlorid                     | 11 mg  |
| 25 | Wasser für injizierbare Präparate: | erforderliche Menge für 1 Ampulle von 2ml, sterilisiert durch Tyndallisierung. |

#### Suppositorien

- |    |                             |  |
|----|-----------------------------|--|
| 30 | Papaveringlyoxylat          | 180 mg   |
|    | Halbsynthetische Glyceride: | erforderliche Menge für 1 Suppositorium von 2 g. |

- Die Zubereitungen gemäß der Erfindung eignen sich für die Behandlung von kardiovaskulären Affektionen wie Angina pectoris, Arteriopathien und Veneninsuffizienz der unteren Gliedmaßen, Zerebralsklerose usw., spasmodische Affektionen des Verdauungstraktes wie Gastritis, Kolitis, Leberkoliken

usw., in der Urologie für die Behandlung von Nierenkoliken, Blasen spasmen usw. und in der Gynäkologie für die Behandlung von Uteruskoliken nach der Geburt, Dysmenorrhoe usw.

Die übliche Dosierung beträgt 50 mg bis 1 g Wirkstoff pro  
5 24 Stunden.



P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Papaveringlyoxylat.
2. Verfahren zur Herstellung von Papaveringlyoxylat, dadurch gekennzeichnet, dass man Äquimolare Mengen Glyoxylsäure und Papaverin in Gegenwart eines inerten organischen Verdünnungsmittels umsetzt und das Reaktionsprodukt isoliert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verdünnungsmittel Ketone, insbesondere Aceton verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Isolierung des Reaktionsproduktes das Reaktionsmedium einengt und das Produkt unter Abkühlen auskristallisieren lässt.
5. Verwendung von Papaveringlyoxylat, vorzugsweise in Einzeldosen von 25 bis 250 mg Wirkstoff, in pharmazeutischen Zubereitungen in Kombination mit einem geeigneten Träger.
6. Verwendung von Papaveringlyoxylat nach Anspruch 5 in Form von Kapseln, Tabletten, Injektionslösungen oder Suppositorien, insbesondere als Spasmolytikum, Vasodilatator und Sauerstoffversorger der Zellen.

27. August 1970  
Kl/Br.

P 19 14 456.0-44

### Vergleichsversuch

Auf die gleiche Weise wie unter IV, Seite 5 der Beschreibung, wurden die anoxische Wirkung von Papaveringlyoxylat und Pyridoxinylglyoxylat verglichen. Die Vergleichssubstanz Pyridoxinylglyoxylat wurde durch Umsetzung 1 Mols Glyoxylsäure mit 1 Mol Pyridoxin hergestellt.

Drei Reihen von neun Mäusen, die jede in Gruppen zu drei Tieren eingeteilt sind, wobei jede Gruppe eine nichtbehandelte, eine mit Pyridoxylat und eine mit Papaveringlyoxylat/enthielt, wurden zu dem Vergleichsversuch herangezogen. Erfindungsgemäße Verbindung und Vergleichsverbindung wurden 30 Minuten vor der Anoxie intraperitoneal in Dosen von jeweils 80 mg/kg verabfolgt. Die Überlebensdauer in Sekunden betrug im Mittel/Reihe.

Bei nicht behandelten Tieren

122,2 ± 3,5

Bei mit der Vergleichsverbindung behandelten Tieren

153,3 ± 9,1

Bei mit Papaveringlyoxylat gemäß der Erfindung behandelten Tieren

6 Mäuse lebten noch nach 300 Sekunden, während die drei anderen Mäuse zwischen 150 und 220 Sekunden starben.

Die Angaben beziehen sich auf das Mittel aus den drei Versuchsreihen.